

Reflex sympathetic dystrophy : a clinical and experimental study

Citation for published version (APA):

Kurvers, H. A. J. M. (1997). *Reflex sympathetic dystrophy : a clinical and experimental study*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19970523hk>

Document status and date:

Published: 01/01/1997

DOI:

[10.26481/dis.19970523hk](https://doi.org/10.26481/dis.19970523hk)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

KORTE SAMENVATTING

Reflex sympathische dystrofie (RSD), ook wel genoemd Sudeckse dystrofie of post-traumatische dystrofie, is een pijnsyndroom dat gewoonlijk optreedt in een extremitet en dat meestal het gevolg is van een trauma of operatie. Het syndroom wordt gekarakteriseerd door een divers aantal klinische verschijnselen en symptomen (sensibel, autonoom (sympathisch), motorisch en trofisch) welke variëren in aanwezigheid en ernst, niet alleen tussen patienten maar ook gedurende het beloop van de aandoening. RSD is een belangrijk klinisch probleem. De geschatte jaarlijkse incidentie in Nederland bedraagt 8000. Uniform geaccepteerde diagnostische criteria zijn pas vrij recent ontwikkeld. Daarnaast bestaat nog steeds weinig duidelijkheid omtrent de exacte pathogenese. Dientengevolge zijn de bestaande behandelingen weinig tot niet gestoeld op rationele basis. Het is dan ook niet verwonderlijk dat de resultaten van de diverse behandelingsmethoden over het algemeen niet bevredigend zijn. Ondanks het feit dat bij een aanzienlijk deel van de patienten het natuurlijk beloop resulteert in vrijwel volledig herstel, worden bij een deel van de patienten de klachten chronisch. De pijn kan uitermate ernstige vormen aannemen en leiden tot volledige invaliditeit, zeker indien het beeld gepaard gaat met ernstige motorische en/of trofische stoornissen.

De betrokkenheid van het zenuwstelsel bij RSD moge blijken uit het feit dat het beeld wordt gekarakteriseerd door een trias van sensibele, autonome en motorische stoornissen, hetgeen duidt op dysfunctioneren van de betreffende 3 typen zenuwvezels. Het is voorts nog onduidelijk wat de exacte oorzaak is van deze veranderde neurofysiologische eigenschappen. Sensibele dysfunctie uit zich klinisch met name in de vorm van stimulus-onafhankelijke alsook stimulus-geïnduceerde pijn. Deze klinische fenomenen duiden op, respectievelijk, spontane ontladingen en toegenomen prikkelbaarheid van sensibele zenuwen. Autonome dysfunctie wordt gekarakteriseerd door stoornissen in de huiddoorbloeding en zweetproductie. Motorische dysfunctie uit zich in de vorm van functiebeperking, krachtsverlies en onwillekeurige bewegingen.

Er bestaan verschillende hypothesen omtrent de oorzaak van de toename in gevoeligheid van sensibele zenuwen. Vast staat dat bij RSD patienten sprake is van een abnormale interactie tussen het sensibele en het sympathische zenuwstelsel: omstandigheden welke de sympathicus activiteit doen toenemen (koude, stress) doen vaak de ernst van de pijnklachten toenemen. Daarnaast veroorzaken zowel intracutane injectie van catecholamines alsook elektrische stimulatie van sympathische efferente zenuwen bij RSD patienten pijn, terwijl dit bij gezonde vrijwilligers niet het geval is. Het belangrijkste argument dat pleit voor een abnormale interactie is de klinische bevinding dat onderbreken van efferente sympathische zenuwactiviteit (middels chirurgische of chemische sympathectomie) de pijnklachten bij een deel van de RSD patienten doet afnemen. Op basis van laatstgenoemde bevinding wordt vaak gehypothetiseerd dat ten gevolge van een overmaat aan sensibele impulsen richting CZS reflexmatig de gevoeligheid sympathische impulsen vanuit het CZS richting de aangedane extremitet toeneemt. Laatstgenoemd fenomeen zou op zijn beurt weer excitatie van sensibele zenuwvezels teweeg brengen. Een tweede mechanisme dat in verband wordt gebracht met de toename in gevoeligheid van sensibele zenuwen is neurogene inflammatie. Uit eerdere studies is gebleken dat (elektrische, chemische of mechanische) midaxonale excitatie van sensibele zenuwvezels leidt tot omkering van prikkelgeleiding (van midaxonaal naar perifeer toe, antidromale stimulatie). Ten gevolge hiervan komen ter plaatse van de distale uiteinden van sensibele zenuwvezels neuropeptides vrij. Deze neuropeptides brengen multiple effecten teweeg: onder andere excitatie van omliggende sensibele zenuwvezels, vasodilatatie en toename van de capillaire permeabiliteit. Deze effecten zouden een aantal klinische fenomenen kunnen verklaren: respectievelijk pijn, warmte/roodheid van de huid en oedeem.

Sinds 1988 bestaat er een dierexperimenteel model waarin de klinische verschijnselen en symptomen van RSD patienten kunnen worden teweeggebracht. Hiertoe wordt bij de rat een viertal ligaturen losjes rondom de nervus ischiadicus aangebracht, hetgeen een milde compressie veroorzaakt (chronic constriction injury (CCI)). Binnen enkele dagen na deze procedure ontstaan sensibele (spontane en stimulus-geïnduceerde pijn), autonome (abnormale huidtemperatuur), motorische (afwijkend looppatroon) en trofische (abnormale klauwgroei) stoornissen.

Het is van belang om te weten dat, zowel bij de mens als bij de rat, sympathische en sensibele zenuwvezels betrokken zijn bij de regulatie van de vaatwandtonus. Het bepalen van diverse

vasculaire/hemodynamische parameters, zoals huiddoorbloeding, distensibiliteit van de arteria brachialis en (in-vitro) reactiviteit van arteriele weerstandsvaten verschaft dus een indirecte maat voor de activiteit/functie van beide typen zenuwvezels alsmede voor de gevoeligheid van de door betreffende zenuwvezels geïnnerde weefsels. In het kader van dit proefschrift zijn deze vasculaire/hemodynamische parameters dan ook bestudeerd bij RSD patienten alsmede bij ratten met partieel perifeer zenuwletsel (CCI ratten).

De bevindingen in dit proefschrift (zie fig. 14.1) suggereren dat de klinische verschijnselen en symptomen van RSD het gevolg zijn van partieel zenuwletsel. Betreffend letsel kan gelokaliseerd zijn zowel op het niveau van gemengde perifere zenuwen (compressie neuropathie, bijv. CTS) alsook ter plaatse van de perifere zenuwuiteinden (weke delen letsel, bijv. crush-injury). Meer specifiek werd in dit proefschrift aangetoond dat sympathische dysfunctie distaal van het trauma bestaat uit een toegenomen gevoeligheid voor catecholamines secundair aan partiële sympathische denervatie. Daarnaast werd aangetoond dat, in geval van partieel zenuwletsel, excitatie van zowel sympathische alsook sensibele zenuwvezels leidt tot neurogene inflammatie, gemedieerd via afgifte van neuropeptides ter plaatse van de perifere uiteinden van de geëxciteerde zenuwvezels.

Sympathische dysfunctie

Alhoewel het algemeen is geaccepteerd dat dysfunctie van het sympathisch zenuwstelsel bijdraagt aan de klinische symptomatologie van RSD, was het exacte karakter hiervan vooralsnog onduidelijk. Tot op heden werd meestal verondersteld dat sympathische dysfunctie bij RSD patienten bestaat uit een toename van de hoeveelheid sympathische impulsen vanuit het CZS richting de aangedane extremiteit. Volgens deze theorie induceert beschadiging van gemengde perifere zenuwen en/of perifere uiteinden van sensibele zenuwen een toename van het aantal sensibele impulsen richting CZS. Deze toegenomen hoeveelheid sensibele impulsen zou reflexmatig de hoeveelheid sympathische impulsen vanuit het CZS richting de aangedane extremiteit doen toenemen (somato-sympathische reflex).

(Partiële) sympathische denervatie

Diverse bevindingen in dit proefschrift duiden er op dat, zowel bij RSD patienten alsook bij CCI ratten, distaal van het trauma geen sprake is van een toename van de hoeveelheid efferente sympathische zenuwimpulsen maar van partiële sympathische denervatie. Deze partiële sympathische denervatie kan op verschillende manieren tot stand zijn gekomen. Allereerst zou dit fenomeen het resultaat kunnen zijn van degeneratie van sympathische zenuwvezels ter plaatse van het trauma. Ten tweede is in eerdere studies aangetoond dat diverse vormen van zenuwbeschadiging (zowel partieel alsook volledig) verminderde synthese van noradrenaline door sympathische neuronen kunnen induceren. Onze bevindingen in hoofdstuk 9 suggereren dat proximaal van het trauma, in tegenstelling tot de bevindingen distaal van het trauma, sprake is van een toename van de hoeveelheid efferente sympathische zenuwimpulsen in alle 3 de stadia van RSD. Deze discrepantie tussen beide lokalisaties pleit ten faveure van de hypothese dat de partiële denervatie distaal van het trauma het gevolg is van degeneratie van sympathische zenuwvezels ter plaatse van het trauma.

Supersensitiviteit voor catecholamines

Diverse bevindingen in dit proefschrift duiden er op dat, zowel bij RSD patienten alsook bij CCI ratten, distaal van het trauma sprake is van hypersensitiviteit voor catecholamines. Tevens bleek bij CCI ratten dat de betreffende hypersensitiviteit gemedieerd wordt via een tweetal verschillende mechanismen. Allereerst bleek de pre-synaptische heropname van catecholamines gestoord hetgeen waarschijnlijk berust op de eerder gememoreerde degeneratie van sympathische zenuwvezels. Tevens blijkt er sprake te zijn van post-junctionele (α_1 -gemedieerde) supersensitiviteit. Laatstgenoemd fenomeen kan het gevolg zijn van een toename van het aantal en/of van de gevoeligheid van α_1 -adrenoceptoren. Daar in eerdere studies is aangetoond dat sympathische denervatie hypersensitiviteit voor catecholamines induceert is het waarschijnlijk dat bij RSD patienten deze fenomenen causaal gerelateerd zijn.

Neurogene inflammatie

De bevindingen in dit proefschrift suggereren dat bij CCI ratten, zowel in een vroeg alsook in een later stadium na aanbrengen van het zenuwletsel, vasodilatatie wordt teweeggebracht middels afgifte van neuropeptides ter plaatse van de distale uiteinden van sensibele en sympathische zenuwvezels. Waarschijnlijk wordt dit vrijkomen van neuropeptides bij CCI ratten geïnitieerd door mechanische (constrictie) en/of chemische (componenten in cat gut, inflammatoire reactie teweeggebracht door operatieve procedure) excitatie van sensibele/sympathische zenuwvezels ter plaatse van het trauma. Bij RSD patiënten is het voorstelbaar dat neurogene inflammatie wordt geïnitieerd door mechanische excitatie (direct gevolg van het trauma) danwel door chemische excitatie (inflammatoire reactie volgend op weefselbeschadiging) van sensibele/sympathische zenuwvezels ter plaatse van het trauma.

Contralaterale effecten

In dit proefschrift werd aangetoond dat zowel bij RSD patiënten alsook bij CCI ratten enkele van voornoemde effecten tevens aanwezig zijn in de contralaterale extremiteit. Bij stadium I RSD patiënten bleek de huiddoorbloeding toegenomen aan de klinisch niet aangedane zijde. Onze bevindingen suggereren tevens dat de betreffende toename het gevolg is van een verminderde efferente sympathische zenuwactiviteit vanuit het CZS richting de klinisch niet-aangedane extremiteit. Tevens werd in dit proefschrift aangetoond dat bij CCI ratten de huiddoorbloeding is toegenomen aan de niet geligeerde zijde. Deze toename bleek het gevolg te zijn van 1) verminderde efferente sympathische zenuwactiviteit vanuit het CZS richting de niet-geligeerde extremiteit en 2) antidromale impuls-activiteit in sensibele zenuwvezels in de niet-geligeerde nervus ischiadicus.

Niet-vasculaire effecten

Sympathicus dysfunctie uit zich bij RSD patiënten niet alleen in de vorm van veranderingen in huiddoorbloeding: ook abnormale zweetproductie en trofische veranderingen van de huid zijn uitingen van dysfunctioneren van het sympathische zenuwstelsel. Bovendien is uit diverse eerdere studies gebleken dat pijnklachten bij een deel van de RSD patiënten sympathico-gemedieerd zijn. Het is zeer wel voorstelbaar dat de sympathicus dysfunctie voor wat betreft deze niet vasculaire structuren eveneens bestaat uit hypersensitiviteit voor catecholamines secundair aan partiële autonome denervatie. Een dergelijk bifasisch patroon zou ook verklaren waarom in een vroeg stadium na het trauma, wanneer de hypersensitiviteit zich nog niet heeft ontwikkeld, er vaak nog geen sprake is van hyperhydrosis, trofische stoornissen van de huid en sympathico-gemedieerde pijnklachten terwijl dit bij dezelfde patiënten in latere stadia wel het geval kan zijn.

In eerdere studies is aangetoond dat neuropeptides niet alleen vasodilatatie teweegbrengen maar ook enkele andere effecten zoals excitatie van sensibele zenuwvezels en toename van de capillaire permeabiliteit. Het is dan ook zeer waarschijnlijk dat, bij RSD patiënten, de twee laatstgenoemde fenomenen een rol van belang spelen bij, respectievelijk, pijnklachten en oedeemvorming. Daarnaast is aangetoond dat bij neurogene inflammatie uitbreiding van vasodilatatie en hyperalgesie buiten het oorspronkelijke gebied plaats vindt. Laatstgenoemd fenomeen zou de klinische observatie kunnen verklaren dat de pijnklachten van RSD patiënten op langere termijn zich nogal eens uitbreiden buiten het gebied waar het initierend trauma heeft plaatsgevonden. In lijn met deze bevindingen is bij CCI ratten aangetoond dat de pijnklachten zich uitbreiden buiten het verzorgingsgebied van de nervus ischiadicus.

De bevindingen aan de niet-aangedane zijde zouden een verklaring kunnen vormen voor het, zowel bij RSD patiënten alsook bij CCI ratten, geobserveerde spiegel-fenomeen: het ontstaan van pijnklachten (meestal in mindere mate) aan de initieel niet-aangedane zijde. Daarnaast zouden de afwijkingen aan de initieel niet-aangedane zijde een verklaring kunnen vormen voor de klinische aanname dat RSD patiënten met een unilaterale aandoening gepredisponeerd lijken tot het ontwikkelen van RSD in de contralaterale extremiteit.

Interactie sympathisch-sensibel zenuwstelsel

In dit proefschrift is aangetoond dat veranderingen in huiddoorbloeding teweeg worden gebracht door

enerzijds hypersensitiviteit voor catecholamines secundair aan partiële sympathische denervatie en anderzijds antidromale activiteit in sensibele zenuwvezels. Beide mechanismen bewerkstelligen een tegenovergesteld effect hetgeen wellicht een verklaring vormt voor de, bij RSD patiënten frequent geobserveerde, korte-termijn fluctuaties in huiddoorbloeding. In geval van hoge catecholamine-spiegels in het bloed (koude, stress) zal het hypersensitiviteits-effect overheersen terwijl in geval van mechanische excitatie van sensibele zenuwvezels (oefenen aangedane extremiteit) de antidromale activiteit zal overheersen.

Bij een deel van de RSD ontwikkelt zich een abnormale gevoeligheid voor catecholamines. Deze toename in gevoeligheid zou deels verklaard kunnen worden door het optreden van hypersensitiviteit secundair aan (partiële) autonome denervatie. Een tweede factor welke een rol zou kunnen spelen in het ontwikkelen van deze abnormale gevoeligheid voor catecholamines betreft het vrijkomen van neuropeptides ten gevolge van antidromale activiteit in sensibele zenuwvezels. Deze neuropeptides doen namelijk de microvasculaire permeabiliteit toenemen. Een direct gevolg hiervan zou kunnen zijn dat de bloed-zenuw barriere welke normaal gesproken niet doorlaatbaar is voor catecholamines, dit ten tijde van het bestaan van neurogene inflammatie wel zou kunnen worden.

Klinische relevantie

De in de thesis beschreven studies verschaffen meer inzicht in de pathofysiologische mechanismen welke aan RSD ten grondslag liggen. Mogelijk bieden deze nieuwe inzichten ingangen voor andere vormen van therapeutische interventies.

Tot op heden zijn therapeutische interventies bij RSD patiënten steeds gericht geweest op het uitschakelen van de vermeende toename in efferente sympathische zenuwimpulsen. Hiertoe werd een chirurgische of chemische destructie van de paravertebrale sympathische grensstreng uitgevoerd. Positieve effecten (i.e., toename huiddoorbloeding/afname pijnklachten) van deze procedures werden over het algemeen slechts gezien bij een deel van de patiënten en waren daarnaast meestal van tijdelijke aard. Waarschijnlijk zijn de geobserveerde positieve effecten het gevolg van het feit dat bij RSD patiënten sprake is van partiële denervatie; een vervolgens uitgevoerde chemische of chirurgische sympathectomie zal de efferente sympathische zenuwactiviteit nog verder reduceren. Echter, op langere termijn zal een dergelijke therapeutische interventie de mate van hypersensitiviteit voor catecholamines verder doen toenemen. Laatstgenoemd mechanisme vormt waarschijnlijk de verklaring voor het tijdelijke effect van sympathectomie. In dit proefschrift wordt aangetoond dat sympathicus dysfunctie bij RSD patiënten bestaat uit hypersensitiviteit voor catecholamines secundair aan partiële sympathische denervatie. Op basis van deze bevindingen lijkt het voor de hand liggend dat dient te worden uitgegaan van een andere behandelingsoptiek: blokkade van hypersensitieve adrenoceptoren middels α -adrenoceptor blokkers. Voordelen van deze therapeutische interventie zijn onder andere dat hierdoor de mate van hypersensitiviteit voor catecholamines niet verder toeneemt en dat bij patiënten bij wie ten gevolge van het trauma reeds sprake is van (sub) totale sympathische denervatie blokkade van adrenoceptoren zinvol kan zijn terwijl een chirurgische/chemische sympathectomie de mate van efferente sympathische zenuwactiviteit niet verder kan doen afnemen. In dit proefschrift werd tevens aangetoond dat er sprake is van een selectieve hypersensitiviteit voor α_1 -adrenoceptoren. Blokkade van adrenoceptoren kan dus selectief worden toegepast waardoor hoger (en waarschijnlijk effectiever) kan worden gedoseerd zonder de gebruikelijke bijwerkingen (hypotensie e.d.).

Een tweede behandelingsoptiek welke, voortbouwend op de gegevens uit dit proefschrift, zinvol zou kunnen zijn bij RSD patiënten is gebaseerd op reductie van de mate van neurogene inflammatie. Dit zou op diverse manieren kunnen worden bewerkstelligd. Allereerst zou het axoplasmatisch transport van neuropeptides kunnen worden geblokkeerd middels perineurale en/of epidermale applicatie van capsaïcine. Daarnaast zouden specifieke neuropeptide-receptor blokkers kunnen worden toegepast.

Uitgaande van het concept dat RSD het gevolg is van partieel zenuwletsel, zou gebruikmaken van hyperosmolaire infusievloeistoffen (zoals bijvoorbeeld mannitol 10%), ter bestrijding van endo- en perineuraal oedeem, wellicht zinvol kunnen zijn. Tevens is het voorstelbaar dat in geval van mechanische en/of chemische excitatie van een gemengde perifere zenuw chirurgische vrijleggen en/of transpositioneren van de aangedane zenuw therapeutische waarde zou kunnen hebben.